

HISTOMORPHOLOGIE DER OVARIALTUMOREN :

**Analyse, Häufigkeit und klinische Wertigkeit
von über 1500 Fällen des Pathologischen Instituts
der Ludwigs-Maximilians-Universität München**

INIGA BRANDMAIER

1987

Dist. ui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0109

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München

Vorstand: Professor Dr. med. M. Eder

HISTOMORPHOLOGIE DER OVARIALTUMOREN:

Analyse, Häufigkeit und klinische
Wertigkeit von über 1500 Fällen
des Pathologischen Instituts der
Ludwigs-Maximilians-Universität München

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Iniga Brandmaier
aus Deggendorf

München 1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. K. Remberger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.7.1987

INHALTSVERZEICHNIS

<u>1.</u>	<u>Einleitung</u>	4
<u>2.</u>	<u>Literaturübersicht</u>	6
2.1.	Klassifikation von Ovarialtumoren	6
2.1.1.	Typing - Histologische Klassifikation der WHO	7
2.1.2.	Staging - Klinische Stadieneinteilung des Ovarialcarcinoms (FIGO - Klassifikation)	7
2.1.3.	Grading - Bestimmung des Malignitätsgrades	10
2.1.3.1.	Histologischer Differenzierungsgrad	10
2.1.3.2.	Cytologischer Differenzierungsgrad	12
2.1.3.3.	Mitoseindex	15
2.2.	Beschreibung der Histologie	16
2.2.1.	Epitheliale Tumoren	16
2.2.2.	Keimstrang - Stromatumoren	21
2.2.3.	Keimzelltumoren	23
2.2.4.	Gonadoblastome	25
2.2.5.	Metastatische Tumoren	26
2.2.6.	Cysten - Tumorartige Veränderungen	27

3.	<u>Borderline Tumoren</u>	28
4.	<u>Eigene Untersuchung</u>	31
4.1.	Beschreibung des Materials	31
4.2.	Methoden	32
4.2.1.	WHO - Klassifikation	32
4.2.2.	Unterscheidung: Echte Tumoren - Cysten	32
4.2.3.	Nachklassifizierung	33
4.2.4.	Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades	33
4.2.5.	Alterserrechnung	34
4.2.6.	Follow-up	35
5.	<u>Ergebnisse</u>	36
5.1.	Anzahl der Fälle - Übersicht	36
5.2.	Histologische Klassifikation (nach WHO)	42
5.2.1.	Epitheliale Tumoren	43
5.2.2.	Keimstrang-Stromatumoren	45
5.2.3.	Keimzelltumoren	45
5.2.4.	Unspezifische Bindegewebstumoren	48
5.2.5.	Metastatische Tumoren	48
5.3.	Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den verschiedenen Jahren	49
5.4.	Histologischer Differenzierungsgrad der malignen epithelialen Tumoren	51

5.5.	Alter der Tumorpatientinnen	56
5.6.	Bilaterales Auftreten der epithelialen Tumoren	64
5.7.	Follow up der Borderline Tumoren	66
6.	<u>Diskussion</u>	70
7.	<u>Zusammenfassung</u>	78

Literaturverzeichnis	80
----------------------	----

1. Einleitung

Kaum ein anderes Organ zeigt eine derartige Vielfalt an benignen und malignen Neubildungen wie das Ovar. Besonders die oft schlechte Prognose der Ovarialcarcinome ist in den letzten Jahren zu einem großen Problem in der Gynäkologie geworden. Durch die fehlenden Möglichkeiten einer Frühdiagnose ist die Mortalität in den letzten 30 Jahren praktisch gleich geblieben(2). Es ist daher verständlich wenn weltweit Bemühungen zur Verbesserung der Therapie der Ovarialcarcinome unternommen werden. Veröffentlichungen über Heilungsergebnisse weisen stark unterschiedliche Ergebnisse auf und beschreiben 5-Jahres-Überlebensraten zwischen 12 % und 54% (2). Um so wichtiger erscheint die exakte morphologische Diagnose.

Gerade dem Pathologen kommt die wichtige Aufgabe zu, Ausdehnung, feingeweblichen Aufbau und Malignitätsgrad des Tumors zu beschreiben, um damit eine Aussage über die Prognose geben zu können oder um den Kliniker bei der Auswahl der Therapie zu unterstützen. Denn wie verschiedene Untersuchungen gezeigt haben, ist nicht nur das intraoperative Stadium sondern auch besonders der histologische und cytologische Differenzierungsgrad für die Prognose entscheidend.

Aufgabe und Ziel dieser Arbeit ist anhand der WHO-Klassifikation von 1973 von über 1500 Ovarialtumoren, die sich im Eingangsmaterial des Path.Inst.d.LMU München(1971-80) befanden, die histologischen Befunde retrospektiv zu analysieren.

Veröffentlichungen aus der Literatur werden zusammengefaßt und mit eigenen Ergebnissen verglichen. Besprochen werden die morphologisch faßbaren Malignitätskriterien der epithelialen Ovarialtumoren. Besonders eingegangen wird dabei auf die Abgrenzung der Tumoren mit niedrigem Malignitätspotential (Borderline Tumoren) von invasiven Carcinomen, wobei die prognostische Bedeutung der einzelnen Malignitätskriterien diskutiert wird.

Anhand eines Fragebogens wurde versucht, Verlaufsstudien der Borderline Tumoren durchzuführen.

Schließlich wurde das Durchschnittsalter der Patientinnen und die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den verschiedenen Jahren untersucht.

2. Literaturübersicht

2.1. Klassifikation der Ovarialtumoren.

In der Gruppe der Ovarialtumoren gibt es große Unterschiede im biologischen Verhalten und Dignitätsgrad. Berücksichtigt man außerdem die großen Unterschiede der Tumoren in ihrer Empfindlichkeit gegenüber ionisierenden Strahlen, Zytostatika und Antimetaboliten, so wird deutlich, wie wichtig eine möglichst exakte histopathologische Diagnose ist. Durch eine einheitliche Klassifikation wird erst ein internationaler Vergleich von Erfassungs- und Behandlungsergebnissen möglich. Eine systematische Ordnung der Ovarialtumoren kann nach rein klinischen oder histologischen Gesichtspunkten erfolgen.

2.1.1. Typing - Histologische Klassifikation der WHO.

Die histopathologische Einteilung beruht auf dem Histogeneseprinzip. Sie geht von Ähnlichkeitsmerkmalen der Tumorzellen mit reifen oder unreifen Organzellen aus und zeigt die Beziehung zu der gestaltlich ähnlichen Körperzelle anhand gleichartiger Zelldifferenzierung (29).

Die derzeit gebräuchliche Einteilung ist die der WHO von 1973 (Tab.1).

2.1.2. Staging - Klinische Stadieneinteilung des Ovarialcarcinoms (FIGO - Klassifikation).

Die Stadieneinteilung erfolgt entsprechend einem Vorschlag der FIGO (Tab.2). Das Stadium wird intraoperativ beurteilt und postoperativ durch den Pathologen bestätigt oder korrigiert, wobei besonders der Subdiaphragmal- und Retroperitonealraum inspiziert werden muß.

Das Staging ist einer der wichtigsten prognostischen Parameter der Ovarialcarcinome.



Tab.1 Histologisches Klassifikation der
Ovarialtumoren (WHO-Klassifikation 1973, verkürzt).

I EPITHELIALE TUMOREN

1. Seröse Tumoren
2. Mucinöse Tumoren
3. Endometroide Tumoren
4. Klarzellige (mesonephroide) Tumoren
5. Brenner Tumoren
6. Gemischte epitheliale Tumoren
7. Undifferenzierte Carcinome
8. Unklassifizierte epitheliale Tumoren

II TUMOREN DES GONADEN-STROMAS (KEIMSTRANG-STROMA-TUMOREN)

1. Granulosa- und Thekazelltumoren
2. Androblastome
3. Gynandroblastome
4. Unklassifiziert

III LIPOIDZELLTUMOREN

IV KEIMZELLTUMOREN

1. Dysgerminome
2. Endodermale Sinustumoren
3. Embryonale Carcinome
4. Polyembryome
5. Choriocarcinome
6. Teratome
7. Gemischte

V GONADOBLASTOME

VI UNSPEZIFISCHE BINDEGEWEBSTUMOREN

VII UNKLASSIFIZIERTE TUMOREN

VIII METASTATISCHE TUMOREN

Tab. 2 Klinische Stadien der Ovarialcarcinome(FIGO-Klassifikation).

Stadium I

Tumorstadium auf die Ovarien beschränkt

Stadium Ia: Wachstum auf ein Ovar beschränkt; kein Aszites

Stadium Ib: Wachstum begrenzt auf beide Ovarien; kein Aszites

Stadium Ic: Wie Stadien Ia oder Ib, aber mit Aszites

Stadium II

Tumor eines oder beider Ovarien übergreifend auf die Beckenorgane(einschl. Peritoneum)

Stadium IIa: Einwachsen und/oder Metastasierung in Uterus oder Eileiter

Stadium IIb: Einwachsen in andere Beckenorgane

Stadium IIc: Wie Stadien IIa oder IIb, aber mit Aszites

Stadium III

Befall eines oder beider Ovarien mit peritonealer Aussaat außerhalb des kleinen Beckens und/oder positiven retroperitonealen Lymphknoten.

Stadium IV

Befall eines oder beider Ovarien und Fernmetastasen

2.1.3. Grading - Bestimmung des Malignitätsgrades der Ovarialcarcinome.

Die Bestimmung des Malignitätsgrades eines malignen Ovarialtumors hat eine wesentliche Bedeutung für die Prognose (8). Es liegt jedoch noch kein einheitlicher allgemein akzeptierter Vorschlag zur Feststellung des Malignitätsgrades vor. Folgende Möglichkeiten werden von verschiedenen Autoren angeführt:

2.1.3.1. Histologischer Differenzierungsgrad.

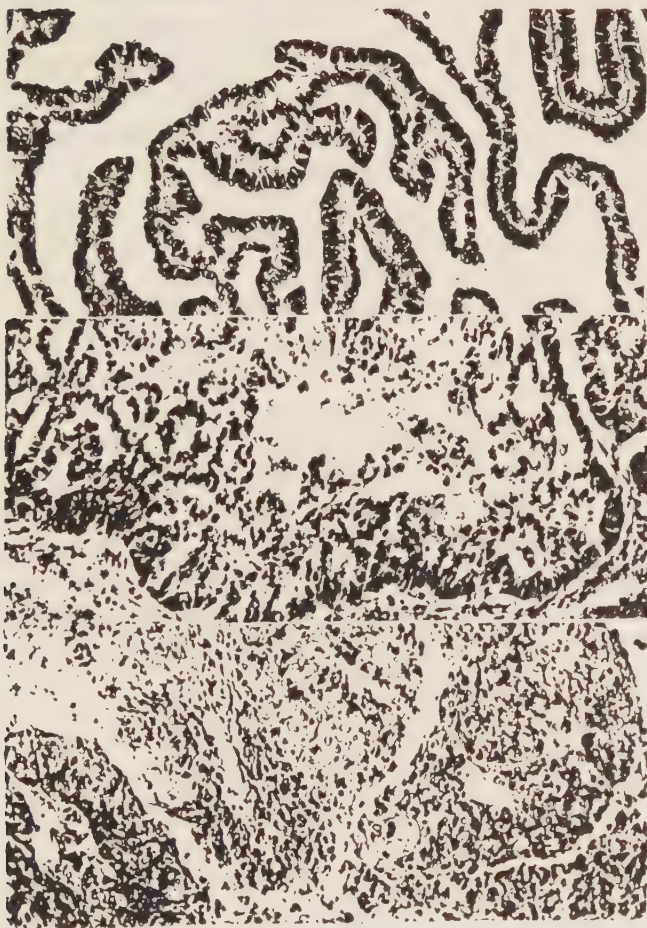
Der histologische Differenzierungsgrad beschreibt die Gewebsreife des Tumors. Die Klassifizierung erfolgt nicht nach einheitlichen Richtlinien. Die Kriterien sind für verschiedene histologische Typen unterschiedlich. Meist werden drei Grade angegeben. Breitenecker und andere Autoren (2) führen folgendes Schema an:

hochdifferenzierte, drüsig oder drüsig-papilläre Tumoren entsprechen dem Grad I;

mäßig differenzierte Tumoren, die neben drüsig oder drüsig-papillären Anteilen auch solide Bezirke aufweisen dem Grad II;

wenig differenzierte Tumoren mit soliden Arealen dem Grad III (Abb. 1).

Abb.1: Beispiele histologischer Differenzierungsgrade
seröser maligner Ovarialtumoren Grad I - III



Grad I

Grad II

Grad III

Die Beurteilung hängt jedoch zumindest teilweise von der individuellen Interpretation des Befunders ab, woraus sich wahrscheinlich die Schwankungen der Prozentsätze beim Vergleich der Angaben über die Verteilung der einzelnen Differenzierungsgrade in der Literatur ergeben. Wie beim cytologischen Differenzierungsgrad haben histologisch hochdifferenzierte Tumoren eines fortgeschrittenen Stadiums eine bessere Prognose als undifferenzierte Carcinome in einem früheren Stadium (2).

2.1.3.2. Cytologischer Differenzierungsgrad.

Zur Bestimmung des Malignitätsgrades wird oft die cytologische Graduierung herangezogen, die auf der modifizierten Methode nach Broders (3) beruht. Es werden dabei Atypiemerkmale der Einzelzellen nach 4 Graden eingeteilt. Zell- und Kernparameter werden zusammen ausgewertet, wobei der Prozentsatz von undifferenzierten Zellen mit dem Grad der Anaplasie und der Mitoserate kombiniert wird (2,22,25,23).

Man unterscheidet 4 Malignitätsgrade, wobei Grad I dem geringsten cytologischen Malignitätsgrad mit der kleinsten Mitoserate entspricht und Grad IV dem höchsten cytologisch malignen Grad mit der größten Mitoserate (23) (Abb.2).

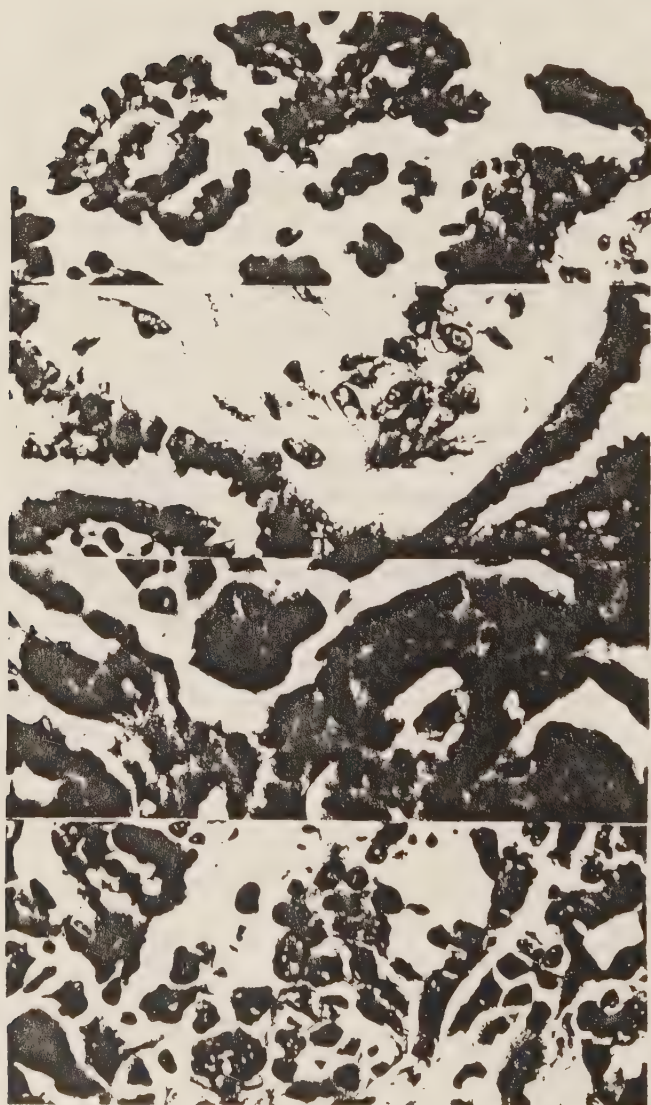
Jedoch läßt sich auch die cytologische Graduierung nicht objektiv beurteilen wie eine Untersuchung von Kaufmann (16) zeigt:

Bei der cytologischen Graduierung mit 4 Malignitätsgraden durch verschiedene Begutachter fand er in 36% eine primäre Nichtübereinstimmung. Bei der histologischen Graduierung mit 3 Malignitätsgraden dagegen stellte er eine primäre Nichtübereinstimmung in 9% fest. Daraus läßt sich schließen, daß die Reproduzierbarkeit am Einzelkollektiv mit 4 Malignitätsgraden geringer ist als bei 3 Malignitätsgraden (23).

In der Literatur wird angegeben, daß dem cytologischen Differenzierungsgrad eine ganz entscheidende prognostische Bedeutung zukommt (2):

So ist die Prognose cytologisch hochdifferenzierter Tumoren eines fortgeschrittenen Stadiums gleich oder sogar besser als die von cytologisch undifferenzierten Tumoren im günstigeren Stadium.

Abb.2: Beispiele cytologischer Differenzierungsgrade
seröser maligner Ovarialtumoren Grad I - IV
(alle ca. 500 x)



Grad I

Grad II

Grad III

Grad IV

2.1.3.3. Mitoseindex.

Breitenecker (2) gibt als dritten Parameter zur Bestimmung des Malignitätsgrades den Mitoseindex an. Auch andere Autoren wie Novak und Woodruff (21) ebenso wie Dyson (2) weisen auf die prognostische Bedeutung des Mitoseindex hin. So zeigt die Überlebenszeit eine signifikante Abhängigkeit vom Mitoseindex:

In der Studie von Breiteneker verstarben alle Patientinnen mit einem hohen Mitoseindex innerhalb von 3 Jahren, wohingegen Patientinnen mit einem niedrigerem Mitoseindex in etwa der Hälfte der Fälle 5 Jahre überlebten.

2.2. Beschreibung der Histologie

2.2.1. Epitheliale Tumoren

Die häufigste Untergruppe der epithelialen Tumoren sind die SERÖSEN TUMOREN. Sie sind charakterisiert durch einschichtiges kubisch-zylindrisches Epithel, das z.T. dem Tubenepithel gleicht. Psammomkörperchen werden oft beobachtet, sind aber nicht spezifisch für seröse Tumoren. Diese entstehen durch dystrophische Verkalkung papillärer Epithelstrukturen bei langsamer Zelldegeneration.

Am häufigsten bei serös-papillären Tumoren wird eine Tumorgruppe angetroffen, die sich trotz peritonealer Aussaat offensichtlich von den invasiven Carcinomen durch einen besonders benignen Verlauf unterscheidet und die als BORDERLINE-TUMOREN bezeichnet werden(5,14,25)(vgl. Kapitel 3).

Nach Definition der WHO besitzt der Borderline-Tumor "einige, aber nicht alle Malignitätskriterien". So stimmen die meisten Autoren darin überein, daß nur die fehlende Stromainvasion den Borderline-Tumor vom echten (invasiven) Carcinom unterscheidet.

Die Cysten der MUCINÖSEN TUMOREN sind von einschichtigem schleimbildenden Becherzellepithel ausgekleidet, das vom darunter liegenden Stroma gut abgegrenzt ist (19,29).

Bei den mucinösen Tumoren gelten im allgemeinen dieselben Malignitätskriterien für den Borderline-Tumor wie bei den serösen Tumoren. Die Abgrenzung zum Carcinom ist jedoch bei den mucinösen Tumoren besonders schwierig, da eine sog. Pseudoinvasion vorgetäuscht werden kann durch ausgedehntes, aber regelrechtes Einwachsen von glandulären Strukturen ins Tumorstroma (5,12,14,18,20,27). Daher gelten 4 oder mehr atypische Epithelschichten, größere solide Epithelverbände oder cribriforme Strukturen bereits als Carcinomkriterien, auch wenn keine eindeutige Invasion vorliegt (13).

Die Kernatypien des mucinösen Borderline Tumors sind mäßig (5,12,20), die mitotische Aktivität ausgeprägter als bei den serösen Borderline Tumoren (5,20).

Mucinöse Tumoren können mit sarkomatösen Knoten vergesellschaftet sein, die entweder einer sarkomatösen mesenchymalen Reaktion, einem entdifferenzierten anaplastischen Carcinomanteil oder einem echten Sarkom entsprechen können (23).

Die ENDOMETROIDEN TUMOREN kommen in benigner Form als sog. endometroide Adenofibrome, als Endometriose oder als endometroide Cysten vor (19). Die Tumoren bestehen aus Cysten, die von endometroiden Zellen (das Epithel ähnelt den Zellen des Corpusendometriums) ausgekleidet sind. Bei den seltenen Formen der proliferierenden endometroiden Tumoren (Borderline Tumoren) werden histologisch zwei verschiedene Typen unterschieden (5,19,25), eine mit ausgeprägter benigner Stromakomponente, die auch als proliferierendes atypisches Adenofibrom bezeichnet wird, und eine mit überwiegendem epithelialen Anteil und atypischen Drüsenschläuchen, die der atypischen adenomatösen Hyperplasie des Endometriums entspricht. T. Colgan (5) konnte innerhalb dieser Tumorgruppe bei 25% der Patientinnen gleichzeitig eine Endometriose des Beckens und bei 10% gleichzeitig ein endometroides Korpuscarcinom feststellen.

Bei fehlender Stromainvasion ist jedoch eine maligne Potenz dieser Tumoren sehr umstritten (5,23) und damit auch die Existenz echter endometroider Borderline Tumoren.

Große Schwierigkeit bereitet besonders die differentialdiagnostische Abgrenzung gering differenzierter endometroider Carcinome gegenüber den gering differenzierten serösen und mucinösen Carcinomen, da hier die cytologischen und histologischen Differenzierungsmerkmale oft ineinander übergehen.

Wie die serösen Tumoren können auch die endometroiden Tumoren Papillenformationen aufweisen. Jedoch sind hier die Papillen meist breiter, gedrungener und regelrechter angeordnet. Als diagnostische Hilfe gilt die Plattenepithelmetaplasie, die einen bedeutenden prognostischen Aussagewert hat: die 5-Jahres-Überlebensrate beim endometroiden Carcinom mit benigner Plattenepithelmetaplasie, dem sog. ADENOKANTHOM, beträgt nach Fu et al (10) 90% gegenüber 21% beim endometroiden Carcinom mit maligner Plattenepithelmetaplasie, dem sog. ADENOSQUAMÖSEN CARCINOM.

Im Zweifelsfall sollten - wie Scully (27) und Czernobilsky (6) empfehlen - gering differenzierte unklare Tumoren nicht als endometroid klassifiziert werden, um nicht die prognostische Aussagekraft zu verfälschen. Daraus folgt jedoch, daß endometroide Carcinome meist höher differenziert sind bzw. einem niederen Malignitätsgrad angehören (6,25), was wiederum die bessere Prognose erklären könnte.

Zu den endometroiden Tumoren zählt auch der MALIGNE MESODERMALE MISCHTUMOR (MALIGNER MÜLLER'SCHER MISCHTUMOR) (27). Er besteht aus malignen epithelialen Zellen, die meist einem endometroiden Carcinom evtl. mit maligner Plattenepithelmetaplasie entsprechen und aus malignen mesenchymalen Anteilen, die zu malignem hyalinem Knorpelgewebe, quergestreifter Muskulatur, Osteoid oder Knochen ausdifferenzieren können (14,19). Da Epithel und Stroma Malignitätskriterien aufweisen, wird dieser Tumor auch als Karzinosarkom bezeichnet, wenn der mesenchymale Anteil homologem Stroma entspricht, d.h. mesenchymalen Zellen, wie sie auch im normalen Endometrium vorkommen können (z.B. Fibroblasten, glatte Muskelzellen).

Bei andersartiger mesenchymaler Differenzierung spricht man von einem HETEROLOGEN TYP eines malignen mesodermalen Mischtumors. Einen prognostischen Aussagewert soll dabei der mesenchymale Anteil haben, wobei die Überlebenszeit der homologen Tumoren mit 12 Monaten doppelt so hoch sein soll wie die der heterologen Tumoren (14,19).

Als Sonderform der endometroiden Tumoren gelten heute die KLARZELLTUMOREN. Typisch für diesen Tumor sind drei verschiedene Zellarten:

1. Die hypernephroiden Klarzellen, die an das renale Adenocarcinom erinnern. Sie sind charakterisiert durch eine polygonale Form, besitzen auffallend viel helles Cytoplasma mit excentrischen Kernen.
2. Die früher als "mesonephroid" bezeichneten Hobnail-Cells ("Hufnagel"-Zellen).
3. Sekretorische helle Zellen, die dem Arias-Stella-Phänomen des Corpusendometriums ähneln (6,27).

Diese unterschiedlichen Zelltypen haben aber weder für Prognose noch für die Therapie eine Bedeutung (10). Wie bei den endometroiden Tumoren ist auch hier eine eigene Borderline Gruppe fraglich. Kriterien eines Carcinoms sind flächenhafte, solide, cribriforme oder papilläre Epithelverbände (5,10).

Die BRENNER TUMOREN sind meist benigne. Ihr Epithel ähnelt dem Übergangsepithel des Urogenitaltraktes(14,20). Die proliferierenden Brenner Tumoren ähneln invertierten Harnblasen-Papillomen und weisen bis zu 20 Epithelschichten, Atypien und Mitosen auf (5). Jedoch fehlt die Stromainvasion.

Als Kriterium für einen malignen Brenner Tumor gilt neben der Stromainvasion die Tumorausbreitung auf beide Ovarien oder andere Strukturen. Immer sollten bei der Diagnose eines malignen Brenner Tumors auch Anteile eines benignen Brenner Tumors nachgewiesen werden (20,27).

2.2.2. Keimstrang-Stromatumoren

Zu den KEIMSTRANG-STROMATUMOREN zählen vor allem die Fibrome, Thecome, Granulosazelltumoren und schließlich die seltenen Tumoren der Sertoli-Leydigzell-Gruppe.

FIBROME des Ovars bestehen aus wuchernden ovariellen Stromazellen, die in einem dichten Geflecht von kollagenen Fasern liegen. Im Tumor finden sich häufig ödematöse Auflockerungen, Hyalinisierung und Verkalkungen.

Das Fibrom enthält mehr kollagenproduzierende Stromazellen, das THECOM dagegen mehr Östrogen produzierende Thecazellen (23), die eine positive Fettfärbung des Cytoplasmas aufweisen.

Thecome können in Fibrothecome und reine Fibrome übergehen. Maligne Entartungen werden nicht beschrieben (19,26,29).

Der GRANULOSAZELLTUMOR besteht aus Zellen, die oft tubuläre, trabekuläre oder adenomatoide Wachstumsformen bilden. Typisch sind die sog. "Call-Exner-Bodies" - mikrofollikuläre Bereiche mit pyknotischen Kernen und/oder hyalinem eosinophilem Sekret.

Die Dignität der Granulosazelltumoren ist aufgrund histologischer und cytologischer Kriterien nicht feststellbar (19,23). Alle Granulosazelltumoren besitzen eine geringe maligne Potenz. Rezidive und Metastasen traten noch 20 Jahre nach chirurgischer Entfernung des Primärtumors auf (9).

Prognostisch ungünstige Faktoren sind nach Fox (9):

Tumorgrößen über 15 cm, makroskopisch solide Tumoren, bilaterale Tumoren, Lymphgefäßeinbrüche, peritoneale Aussaat und ein Alter über 40 Jahre.

Eine Sonderform stellt der JUVENILE GRANULOSAZELLTUMOR dar, dessen Prognose trotz erheblicher cytologischer Atypien und einer gesteigerten Mitoserate eine bedeutend günstigere Prognose aufweist als der ADULTE GRANULOSAZELLTUMOR (14).

Die SERTOLI-LEYDIGZELLTUMOREN (ANDROBLASTOME) sind seltene hormonaktive Tumoren mit der Fähigkeit Androgene aber auch Östrogene zu bilden. In differenzierten Formen bilden die Tumorzellen gewundene Tubuli wie im Hodengewebe. In den geringer differenzierten Formen fehlt die organoide Struktur. Neben soliden Zelltrabekeln finden sich vakuolisierte cytoplasmareiche Zellen, die den Leydigischen Zwischenzellen gleichen (29).

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten bereiten die gering differenzierten Sertoli-Leydig-Zell-Tumoren, die als undifferenzierte Carcinome, Hellzellcarcinome oder mucinöse Tumoren fehlinterpretiert werden (23).

Die Dignität ist wie bei den Granulosazelltumoren aus dem histologischen Bild nicht immer abzuleiten. Klinische Malignität findet sich jedoch nur in 25% der Fälle mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von etwa 70% (29). Rezidive sind im Vergleich zu den Granulosazelltumoren selten.

2.2.3. Keimzelltumoren

KEIMZELLTUMOREN werden nach dem dänischen Pathologen Teilum eingeteilt in primitive Keimzelltumoren (DYSGERMINOME) und pluripotente Keimzelltumoren (EMBRYONALE CARCINOME), die embryonal differenziert (TERATOME) oder extraembryonal (DOTTERSACKTUMOR und CHORIONCARCINOM) differenziert sein können (23,30). Die Keimzelltumoren bestehen zu 90 - 95% aus benignen reifen zystischen Teratomen (DERMOIDCYSTEN).

Zytologisches oder histologisches Grading korreliert nicht mit dem biologischen Verhalten der Keimzelltumoren.

Der Malignitätsgrad ist in erster Linie durch den histologischen Typ bestimmt.

Häufig treten die Keimzelltumoren als Kombinationstumoren auf. Wegen der unterschiedlichen Prognose und unterschiedlicher Therapie bei den einzelnen Tumortypen ist daher eine exakte Aufzählung der einzelnen malignen Komponenten unbedingt notwendig (23,30).

Die in Dysgerminomen häufigen Lymphocyteninfiltrate, epitheloidzelligen Granulome und Fremdkörperriesenzellen sollen auf einen günstigen Verlauf hinweisen (30). Dagegen besitzen die trophoblastären Riesenzenen keinen prognostischen Aussagewert(30).

Bei den reifen Teratomen werden solide und cystische Teratome, die sog. DERMOIDCYSTEN unterschieden. Diese bestehen aus ektodermalem Gewebe und aus organoiden Strukturen, die regellos angeordnet im Tumor liegen. Es können sich darin Talg, Haare, Knochenstrukturen, voll entwickelte Zähne, Bronchusstrukturen, Knorpel, Drüsen, Darmepithelien, Muskulatur und zentralnervöse Gewebsanteile (Ganglien und Glia) finden. Selten entwickeln sich aus Dermoidcysten maligne Tumoren. Meist handelt es sich dann um Plattenepithelcarcinome (19).

Die STRUMA OVARI stellt eine Variante der benignen Ovarialteratome dar. Neben anderen Elementen eines Teratoms findet man überwiegend Schilddrüsengewebe.

Das SOLIDE REIFE TERATOM (DIFFERENZIIERTES TERATOM) besteht aus Komponenten aller drei Keimblätter. Die Zellen können so ausgereift sein, daß ein Fötus-ähnliches Gewebe entsteht (19).

UNREIFE (MALIGN) TERATOME bestehen aus Komponenten aller drei Keimblätter, von denen einige ausgereift und benigne, andere nicht ausgereift und maligne sind (19,28,30). Es wird eine histologische Gradeinteilung vorgeschlagen, die mit der Prognose korreliert (30). Unter Berücksichtigung von Mitoserate und Neuroepithel bestimmen die unreifen Elemente die histologische Graduierung (23), wobei Grad 0 dem reifen benignen Teratom und Grad 3 dem unreifen malignen Teratom mit hoher Mitoseaktivität entspricht (30). Auch das unreife Teratom kann Elemente eines embryonalen Carcinoms oder eines endodermalen Sinustumors enthalten.

2.2.4. Gonadoblastome

Das GONADOBLASTOM bildet nach der WHO eine eigene Tumorgruppe (28). Gonadoblastome treten bei jungen Patientinnen mit Gonadendysgenesien und Chromosomenaberrationen auf (26). Der Tumor besteht aus verschiedenen Zellnestern, die von Bindegewebssepten umgeben sind. Die Zellen ähneln unreifen Sertoli- oder Granulosazellen und sind durchmischt mit Dysgerminomartigen Zellen. Häufig finden sich in den Zellnestern hyaline Körperchen, die den Call-Exner-Bodies des Granulosazelltumors ähneln.

2.2.5. Metastatische Tumoren

Die häufigsten Carcinom-Metastasen im Ovar sind das Magen- und das Mammacarcinom gefolgt vom Colon- und Endometriumcarcinom. Besonders zu erwähnen ist der Krukenberg-Tumor, der Ovarmetastasen eines gering differenzierten primären Magencarcinoms entspricht. Charakteristisch sind hier die sog. Siegelringzellen, nämlich Tumorzellen mit intrazellulärer Schleimbildung, die vorwiegend einzeln, aber auch in Strängen und Nestern angeordnet in einem dichten bindegewebigen Stroma liegen (29).

Ganz selten können Siegelringzell-Carcinome auch primär im Ovar entstehen (26).

2.2.6. Cysten - Tumorartige Veränderungen

Pathologisch anatomisch muß unterschieden werden zwischen echten neoplastischen Ovarialtumoren (Blastome) und Cysten. Bei diesen handelt es sich um cystische Gebilde, die durch Stauung eines Sekretes in drüsigen Epitheleinschlüssen oder im epithelialen Gonadenstroma entstehen, die aber keine selbständig proliferierenden Gewebselemente enthalten (17). Die Cysten werden aufgefaßt als Folge einer gestörten hormonellen Regulation. Ihre Vergrößerung erfolgt durch den Expansionsdruck des retinierten Sekretes.

Nach dem Charakter der Wandauskleidung werden folgende Arten von Cysten unterschieden (29):

- Follikelcysten
- Corpus-Luteum-Cysten
- Endometroide Cysten (bzw. Endometriosen)
- Inklusionscysten des Oberflächenepithels (seröse Cysten)

Cysten können jedoch in echte Tumoren übergehen wie z.B. eine seröse Cyste in ein serös papilläres Carcinom.

3. Borderline Tumoren

Innerhalb der epithelialen Tumoren gibt es eine Zwischengruppe, die weder eindeutig zu den benignen noch zu den malignen Tumoren gerechnet werden kann.

Die FIGO und die WHO erkannten diese Tumoren als eigene Gruppe an und bezeichneten sie als "tumors of borderline malignancy", "potentiell maligne", "tumors of low malignant potential" oder "borderline tumors".

Die WHO-Autoren definieren einen Borderline Tumor als einen Tumor "der einige, aber nicht alle morphologischen Malignitätskriterien aufweist wie mehrreihiges Epithel, Loslösung von Zellhaufen, Mitosen und Kernanomalien". Die genauesten Beschreibungen werden von Katzenstein(15) und Russell(25) gegeben.

Immer findet sich eine gesteigerte mitotische Aktivität und gesteigerte Zellatypie, die jedoch nicht so ausgeprägt ist wie bei den echten invasiven Carcinomen (5,12,20,28). Ferner wird eine Loslösung von Zellhaufen ("tufting") beobachtet, die sich bevorzugt im Innern von Cystenlumina befindet (12,18,27). Weitere Kennzeichen sind Nekrosen und eine lymphoplasmazelluläre Stromareaktion (5,20). Psammomkörperchen kommen in serösen malignen, benignen und Borderline Tumoren vor. Bei Norris (20) konnten sie in 40 - 66% aller Borderline Tumoren beobachtet werden. Russell(25) gibt 44% an, Scully(27) 55% und W.Hart(12) 23%. Das wichtigste Unterscheidungsmerkmal gegenüber dem malignen Tumor ist jedoch immer die fehlende destruktive Stromainvasion.

Andere Autoren bezeichnen diese Tumoren weiterhin als Carcinome, hauptsächlich aufgrund ihrer Fähigkeit metastatische Absiedelungen im Peritoneum(sog. Implantationsmetastasen) zu setzen, was in 20 - 46% der Borderline Tumoren der Fall ist (17,18). Sie nennen sie "Grad 0", "Grad I", "low grade" oder "hochdifferenziertes Carcinom" (12). Jedoch hat sich die Definition und Bezeichnung der WHO weitgehend durchgesetzt und ist derzeit allgemein gebräuchlich.

Die histologischen Kriterien eines Borderline Tumors sind für die verschiedenen histologischen Typen epithelialer Tumoren unterschiedlich. Sie werden bei der Beschreibung der einzelnen Tumortypen (vgl.Kap.2)mit abgehandelt.

Die Gültigkeit der histopathologischen Unterscheidung des Borderline Tumors wird unterstützt durch verschiedene Langzeitstudien (Russel; Hart 1973; Santesson 1968; Aure 1971; Julian and Woodruff 1972) (12). Sie alle bestätigen die außergewöhnlich gute Prognose der Borderline Tumoren vor allem im Stadium I, aber auch bei bereits bestehender peritonealer Aussaat, im Vergleich zu invasiven und auch hochdifferenzierten Carcinomen.

Russell (25) gibt eine Gradeinteilung der Borderline Tumoren von I - IV an, die sich nach dem Ausmaß der Epithelproliferation, der Mitoserate und der Kernatypien richtet. Er konnte aber im biologischen Verhalten keinen Unterschied innerhalb der verschiedenen Grade feststellen. Keines der genannten Kriterien hatte einen prognostischen Aussagewert (15,25).

Bemerkenswert ist außerdem, daß das Durchschnittsalter der Patientinnen mit Borderline Tumoren niedriger ist als das derer mit invasiven Carcinomen vom gleichen histologischen Typ. Daraus folgern einige Autoren (12), daß es sich um Vorläufer echter Carcinome bzw. echte Präcancerosen handelt. Zum anderen geht die Tendenz in den letzten Jahren dahin, daß die Borderline Tumoren eher als Grad 0 bzw. hochdifferenzierte (niedermaligne) Carcinome aufgefaßt werden.

4. Eigene Untersuchungen

Material und Methoden

4.1. Beschreibung des Materials

Für unsere Studie wurden alle Ovarialtumoren verwendet, die von 1971-1980 am Path. Institut München untersucht wurden. Das gesamte Eingangsmaterial stammte aus der II.Universitäts-Frauenklinik München, aus verschiedenen Privatkliniken Münchens und aus einzelnen Kliniken Bayerns. Insgesamt belief sich das Eingangsmaterial in dieser Zeit auf 350 000 Fälle. Die Befunde zu diesen Fällen sind im Archiv des Path.Instituts chronologisch geordnet. Nach Durchsicht dieser Befunde verblieben 1511 Ovarialtumoren.

Aus einem Befund sind ersichtlich jeweils Name des behandelnden Arztes, Name und Geburtsdatum der Patientin, Eingangsdatum, Diagnose, makroskopische und mikroskopische Beschreibung des Operationspräparates.

4.2. Methoden

4.2.1. WHO - Klassifikation

Zur histologischen Beurteilung der gefundenen Ovarialtumoren wurde die WHO - Klassifikation (Tab.1) von Serov und Scully (1973) verwendet.

4.2.2. Unterscheidung: Echte Tumoren - Cysten

In unserer Untersuchung wurden nur die echten neoplastischen Ovarialtumoren (Blastome) berücksichtigt, die im Gegensatz zu den Ovarialcysten durch autonome Proliferation der tumorbildenden Zellen entstehen (siehe 2.2.7.).

4.2.3. Nachklassifizierung

Ein Teil der Fälle (n = 450) wurde nachmikroskopiert und z.T. reklassifiziert, nämlich

- alle Tumoren, die vom damaligen Befunder nicht eindeutig eingeordnet werden konnten
- alle Tumoren, bei deren histologischer Beschreibung eine gesteigerte Proliferation beschrieben wurde, da erst in den letzten Jahren Borderline Tumoren auch als solche bezeichnet wurden
- alle malignen epithelialen Tumoren, bei denen kein histologischer Differenzierungsgrad angegeben war.

4.2.4. Bestimmung des histologischen Differenzierungsgrades

Nur bei wenigen epithelialen Tumoren war der histologische Differenzierungsgrad angegeben. Dieser wurde in den Befunden im Wortlaut angegeben wie "hoch differenziert", "mäßig differenziert" und "wenig differenziert".

Es wurde folgende Zuordnung vorgenommen:

hochdifferenziert	Differenzierungsgrad I (G I)
mäßig differenziert	Differenzierungsgrad II (G II)
wenig differenziert	Differenzierungsgrad III (G III)

Tumoren, bei denen kein Differenzierungsgrad angegeben war, wurden nachmikroskopiert und entsprechend ihrer Gewebsreife eingeordnet. Bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden innerhalb desselben Tumors wurde der Grad mit der niedrigeren Gewebsreife gewählt.

4.2.5. Alterserrechnung

Das Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Diagnose wurde aus dem Geburtsdatum der Patientin und aus dem auf dem Befund angegebenen Eingangsdatum ermittelt. Aus den Angaben wurde Mittelwert und Standardabweichung bestimmt unter der Annahme, daß die Verteilung des Alters in den verwendeten Kollektiven einer Normalverteilung folgt.

4.2.6. Follow - up

Bei allen Borderline Tumoren wurde versucht, den Krankheitsverlauf festzustellen. Es wurde folgender Fragebogen ausgearbeitet, der an die behandelnden Fach- oder Hausärzte verschickt wurde:

FRAGEBOGEN

Arzt- bzw. Krankenhaus: Eingangsnummer:

Patientin: Name: Vorname: Geb.Datum:

Eingangsdatum des Operationsmaterials:

Damalige Diagnose:

1. Die Patientin ist gesund und zeigt derzeit keinen Hinweis für ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung.

Ja/ Nein

2. Wurde die Patientin im Anschluß an die chirurgische Tumorexcision bestrahlt? (Ja/ Nein), oder cytostatisch behandelt ? (Ja/ Nein).

3. Ist nach der Tumorresektion ein Lokalrezidiv aufgetreten ? (Ja/ Nein).

4. Sind im weiteren Verlauf Metastasen aufgetreten ? (Ja/ Nein). Wann ? Klinisch - röntgenologisch gesichert ? Evtl. histologisch gesichert ? (Ort, Nummer ?)

5. Die Patientin ist am verstorben, als klinische Todesursache wurde festgestellt. Eine Autopsie wurde durchgeführt (evtl. Ort, Datum).

5. Ergebnisse

5.1. Anzahl der Fälle - Übersicht

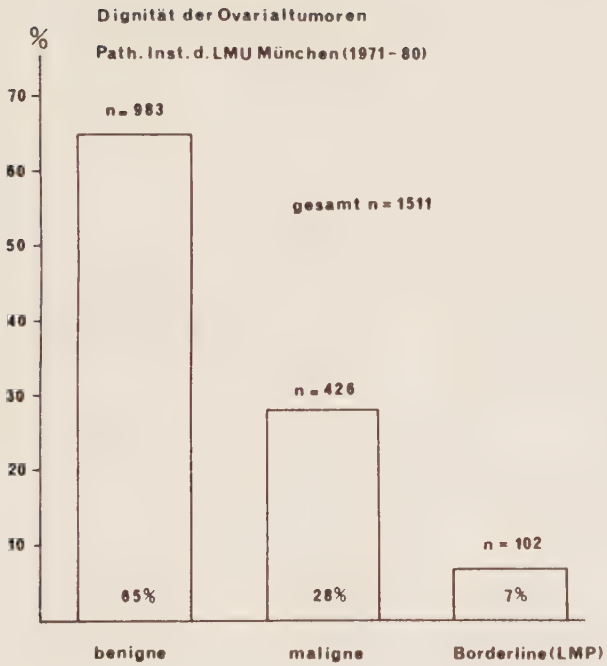
Im gesamten Eingangsmaterial der Jahre 1971 - 80 fanden sich am Path. Institut 1511 Ovarialtumoren.

Knapp ein Drittel (28%) aller Ovarialtumoren war maligne, 65% benigne und 7% gehörten zu der Gruppe der Borderline Tumoren (Abb. 3).

Der häufigste maligne Tumor war das seröse Cystadenocarcinom mit 45% aller malignen Ovarialtumoren (Tab. 3). Es folgten die Métastasen im Ovar mit 21%, die endometroiden Tumoren mit 11% und die mucinösen mit 7%. Einzelfälle unter den malignen Tumoren waren 7 Dysgerminome, 6 mesodermale Mischtumoren, 3 maligne Brenner Tumoren, 3 maligne entartete Dermoidcysten, 2 endodermale Sinustumoren, 2 Embryonale Carcinome, 2 maligne unspezifische Bindegewebstumoren, 1 unreifes Teratom und 1 Androblastom.

Unter den benignen Tumoren waren die Teratome mit 32% und die serösen Cystadenome mit 30% nahezu gleich häufig vertreten. Es folgten die mucinösen Tumoren mit 20%, dann die Fibrome (8%) und die Thecome (5%) (Tab.4). Einzelfälle unter den benignen Tumoren waren ein klarzelliger (mesonephroider) und ein endometroider Tumor.

Abb. 3



Tab.3 Verteilung der malignen Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München(1971-80)

Geschwulsttyp	Anzahl(n)	Relative Häufigkeit (%)
Serös	190	45
Metastasen	93	21
Endometroid	46	11
Mucinös	29	7
Klarzellig	18	4
Granulosazelltu.	17	4
Undifferenziert	12	3
Dysgerminom	7	2
Brennertu.(maligne)	3	<1
Dermoidcyste(maligne)	3	<1
End.Sinustu.	2	<1
Embryon.Ca.	2	<1
Weichteiltu.(maligne)	2	<1
Unreifes Teratom	1	<1
Androblastom	1	<1
Gesamt	426	100

Tab.4 Verteilung der benignen Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München (1971-80)

Geschwulsttyp	Anzahl(n)	Relative Häufigkeit (%)
Teratom	312	32
Serös	295	30
Mucinös	200	20
Fibrom	75	8
Thecom	51	5
Brennertu. (benigne)	18	2
Granulosazelltu. (benigne)	17	2
Unspez. Bindegewebstu.	13	1
Endometroid	1	<1
Klarzellig	1	<1
Gesamt	983	100

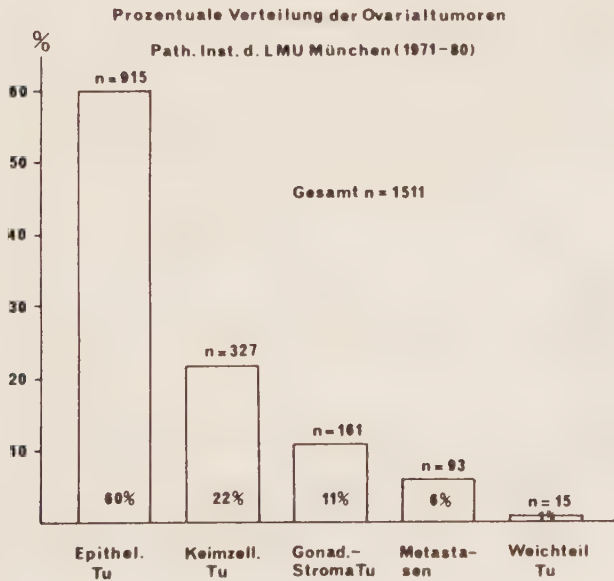
Tab.5 Verteilung der Borderline Tumoren
 Path.Inst.d.LMU München(1971-80)

Geschwulsttyp	Anzahl(n)	Relative Häufigkeit (%)
Serös	71	70
Mucinös	29	28
Endometroid	2	2
Gesamt	102	100

Bei den Borderline Tumoren führten die serösen Tumoren mit 70% . Es folgten die mucinösen Tumoren mit 28%. Selten waren die endometroiden Borderline Tumoren mit 2% (Tab. 5).

Die epithelialen Tumoren stellten mit 60% die überwiegende Mehrheit dar, gefolgt von den Keimzellentumoren mit 22% und den gonadalen Stromatumoren mit 11%. Seltener traten Metastasen (6%) und unspezifische Bindegewebstumoren (1%) auf (Abb. 4).

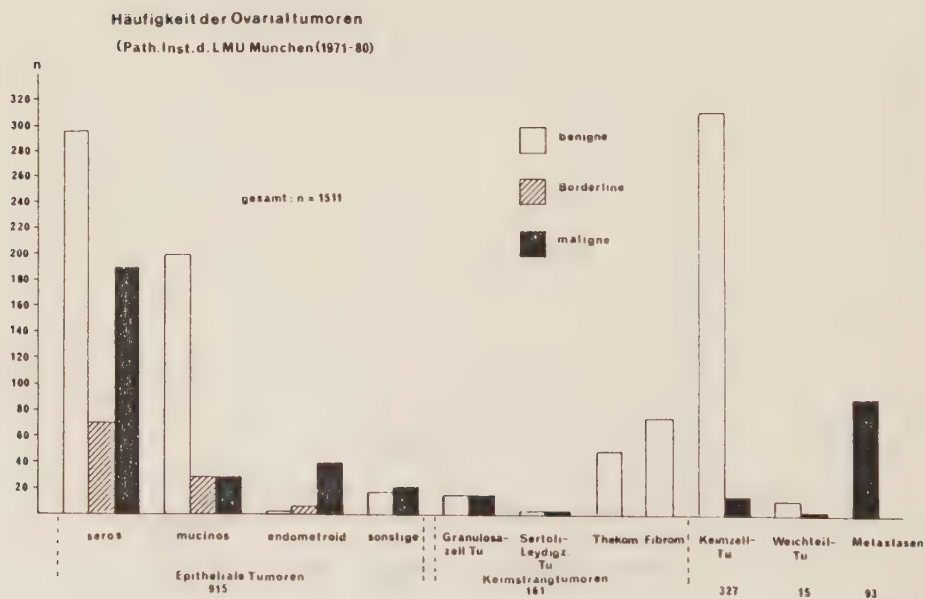
Abb. 4



5.2. Histologische Klassifikation nach WHO

Zur histologischen Klassifikation der Ovarialtumoren wurde die Einteilung der WHO verwandt. Eine Gesamtübersicht der histologischen Aufteilung zeigt Abb. 5.

Abb. 5



5.2.1. Epitheliale Tumoren (Abb. 6)

In der Gruppe der epithelialen Ovarialtumoren waren die serösen mit 61% (n=556) am häufigsten vertreten. Danach folgten die mucinösen mit 28% (n=258). Weniger häufig wurden die endometroiden (5%; n=49) beobachtet. Selten waren die Brenner Tumoren (2%; n=21), die klarzelligen (2%; n=19) Tumoren und die undifferenzierten (nicht klassifizierbaren) Carcinome (1%; n=12).

Bei den serösen Tumoren waren 53% benigne, 34% maligne und 13% potentiell maligne (Tab.6). In der Gruppe der mucinösen Tumoren waren sogar 78% (n=200) benigne. Die malignen und die Borderline Tumoren wurden mit jeweils 11% (n=29) gleich häufig beobachtet. Dagegen stellten bei den endometroiden Tumoren die malignen Tumoren mit 94% die überwiegende Mehrheit dar. Ein einziger benigner Tumor und 2 Borderline Tumoren wurden beobachtet.

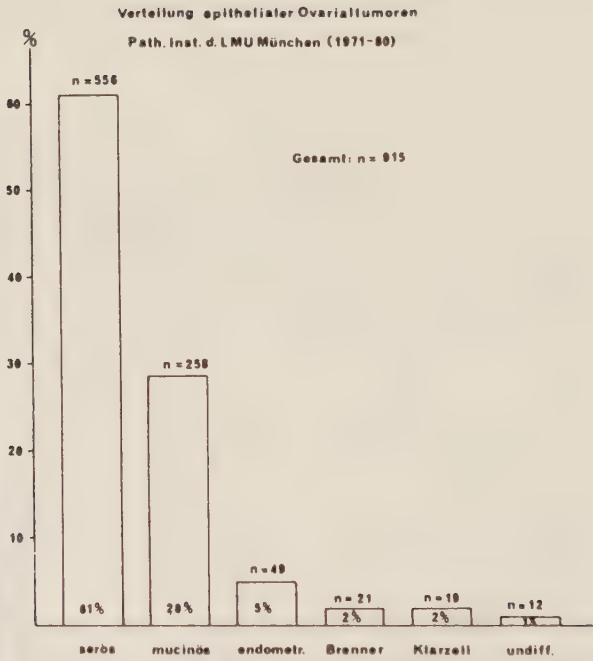
Einzelfälle waren auch 6 mesodermale Mischtumoren.

Brenner Tumoren konnten 21 mal festgestellt werden, von denen 3 maligne waren.

Unter den 19 Klarzell-Tumoren fand sich nur ein einziger benigner Tumor.

Die undifferenzierten Carcinome bildeten innerhalb der epithelialen Ovarialtumoren mit 1% (n=12) die kleinste Gruppe.

Abb. 6



5.2.2. Keimstrang-Stromatumoren (Abb.7)

Von den 161 Keimstrang-Stromatumoren waren fast die Hälfte Fibrome (n=75; 46%).

Es folgten mit 32% (n=51) die Thecome.

34 Fälle (21%) waren Granulosazelltumoren, wobei jeweils die Hälfte (n=17) der benignen und der malignen Gruppe zugeordnet wurde.

Ein Einzelfall war ein Leydigzell Tumor.

5.2.3. Keimzelltumoren (Abb.8)

Unter den Keimzelltumoren nahmen die Teratome mit 97% (n=316) den weitaus größten Teil ein. Darunter waren 1 unreifes Teratom und 305 Dermoidcysten, von denen 3 maligne entartet waren und 10 Fälle einer Struma ovarii.

Einzelfälle unter den Keimzelltumoren waren 7 Dysgerminome, 2 Endodermale Sinustumoren und 2 Embryonale Carcinome.

Abb. 7

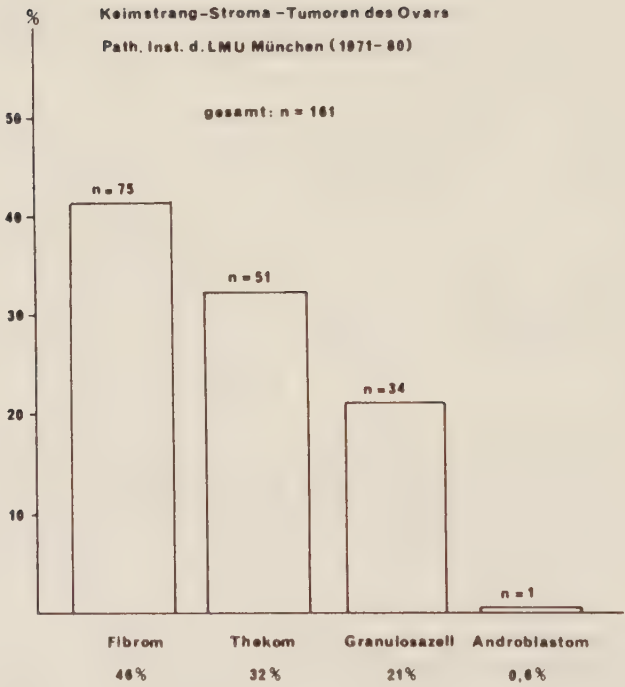
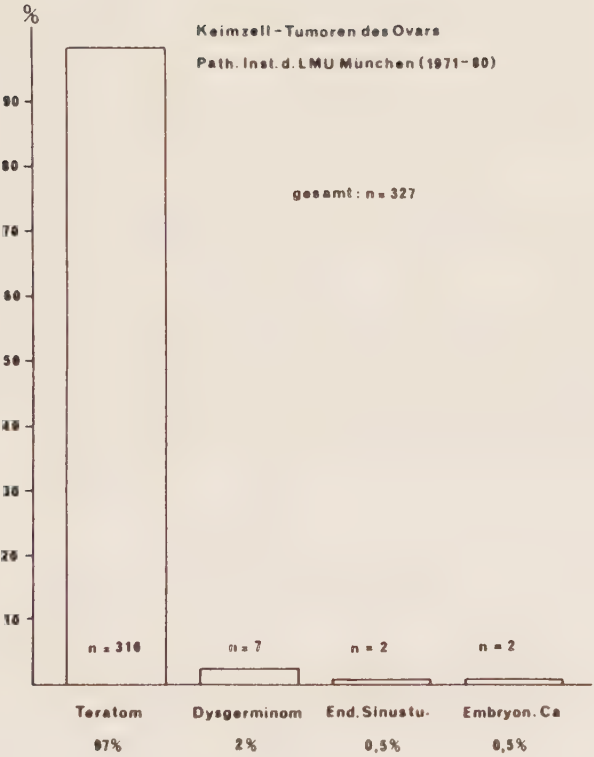


Abb. 8



5.2.4. Unspezifische Bindegewebstumoren

15 Fälle waren unspezifische Bindegewebstumoren (Myome etc.), darunter 2 Leiomyosarkome.

5.2.5. Metastasen

6% aller Ovarialtumoren (n=93) waren metastatische Tumoren. Vor allem handelte es sich dabei um Metastasen primärer Mamma- und Magencarcinome.

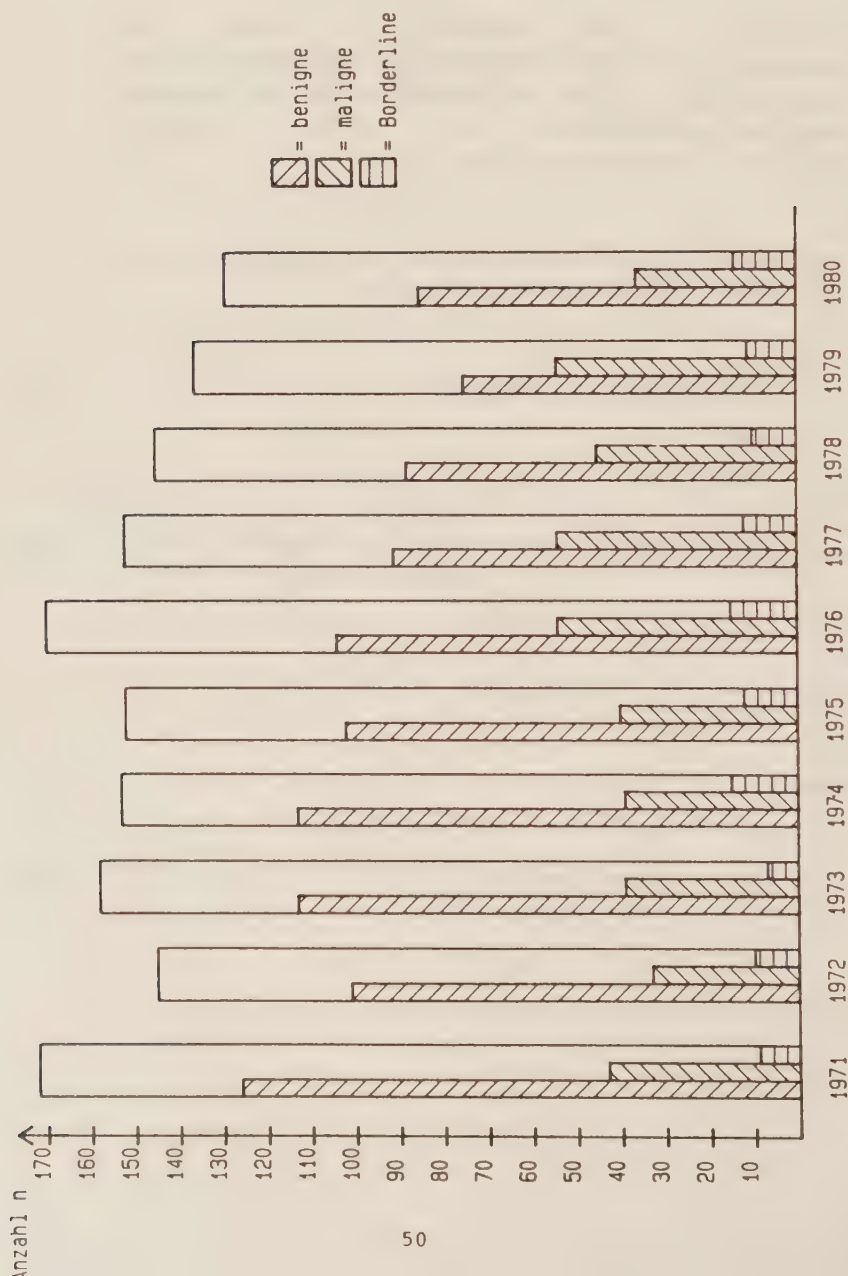
5.3. Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den verschiedenen Jahren.

Tabelle 13 und Abbildung 15 zeigen die Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den verschiedenen Jahren. Es konnten keine auffallenden Häufigkeitsschwankungen bzw. Zu- oder Abnahme bestimmter Tumorgruppen beobachtet werden.

Tab. 13 Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den verschiedenen Jahren

	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1971-80
Epithel. Tumoren	100	95	88	99	82	103	96	79	90	83	915
Keimzelltu.	52	35	33	26	37	38	26	33	28	19	327
Keimstr.- Stromatu.	16	12	21	16	22	18	15	11	10	20	161
Metastasen	4	2	12	10	10	11	15	16	8	5	93
Unsp. Bindegebstu.	-	-	4	3	1	-	1	4	-	2	15
Gesamt	172	144	158	154	152	170	153	143	136	129	1511

Abb. 15:
Häufigkeitsverteilung der einzelnen Tumortypen in den
verschiedenen Jahren
Path.Inst.d.LMU München 1971-80



5.4. Histologischer Differenzierungsgrad der malignen epithelialen Tumoren

Nur bei wenigen malignen epithelialen Ovarialtumoren war der histologische Differenzierungsgrad angegeben. Daher wurden die Tumoren ohne Angabe des Differenzierungsgrades nachmikroskopiert und wie folgt unterteilt (2):

1. Hochdifferenzierte, drüsige oder drüsig papilläre Tumoren entsprachen dem Differenzierungsgrad I (GI)

2. Mäßig differenzierte Tumoren, die neben drüsigen und drüsig papillären Anteilen auch solide Bezirke aufwiesen, entsprachen dem Differenzierungsgrad II (G II)

3. Wenig differenzierte Tumoren mit vorwiegend soliden Bezirken wurden dem Differenzierungsgrad III (G III) zugeordnet.

Bei unterschiedlichen Differenzierungsgraden innerhalb des gleichen Tumors wurde der Grad gewählt, der der niedrigeren Gewebsreife entsprach.

Bestand ein Tumor aus undifferenzierten soliden Arealen oder konnte er wegen fehlender typischer Strukturen keiner anderen spezifischen Gruppe zugeordnet werden, so wurde dieser Tumor der besonderen Gruppe der "undifferenzierten Carcinome" zugeordnet.

Nahezu die Hälfte (48%) der malignen epithelialen Tumoren wurde der Gruppe der mäßig differenzierten Tumoren (G II) zugeordnet, 28% den hoch differenzierten Tumoren (G I) und 20% den wenig differenzierten Tumoren (G III).

Die undifferenzierten Carcinome machten nur 5% aus (Abb. 9).

Die mucinösen Carcinome waren auffallend häufiger hochdifferenziert als die serösen und die endometroiden (Tab.7).

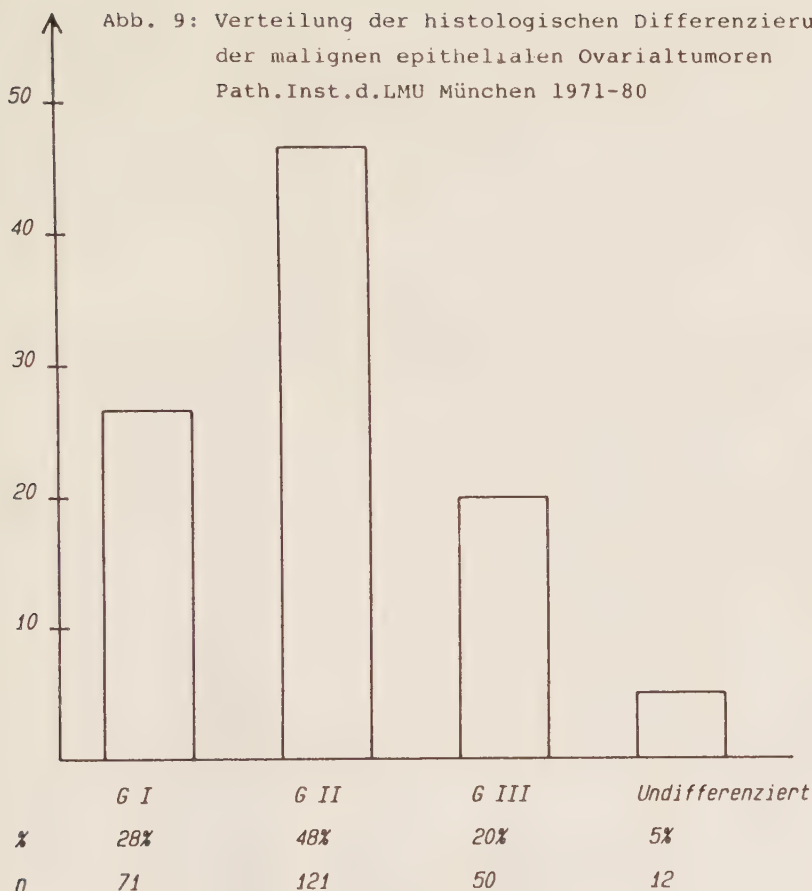
Innerhalb der mäßig differenzierten Tumoren (G II) fanden sich bei den serösen, mucinösen und endometroiden kein signifikanter Unterschied. Die mucinösen Tumoren waren in der Gruppe der gering differenzierten Tumoren (G III) nicht vertreten.

Bei den serösen Tumoren wurde knapp die Hälfte (49%; n=87) den mäßig differenzierten Tumoren (G II) zugeordnet. 26% (n=47) gehörten in die Gruppe der hoch differenzierten Tumoren (G I) und 25% (n=44) in die Gruppe der wenig differenzierten Tumoren (G III) (Abb.10).

Innerhalb der mucinösen Tumoren war der Differenzierungsgrad I (G I) mit 58% (n=15) am häufigsten vertreten, 42% (n=11) wurde dem Differenzierungsgrad II zugeordnet. Der Differenzierungsgrad III (G III) war bei diesem Tumortyp nicht vertreten.

Mehr als 2/3 der endometroiden Tumoren (61%; n=23) waren mäßig differenziert (G II), 24% (n=9) hoch differenziert und nur 15% (n=6) gering differenziert.

Abb. 9: Verteilung der histologischen Differenzierungsgrade
der malignen epithelialen Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München 1971-80

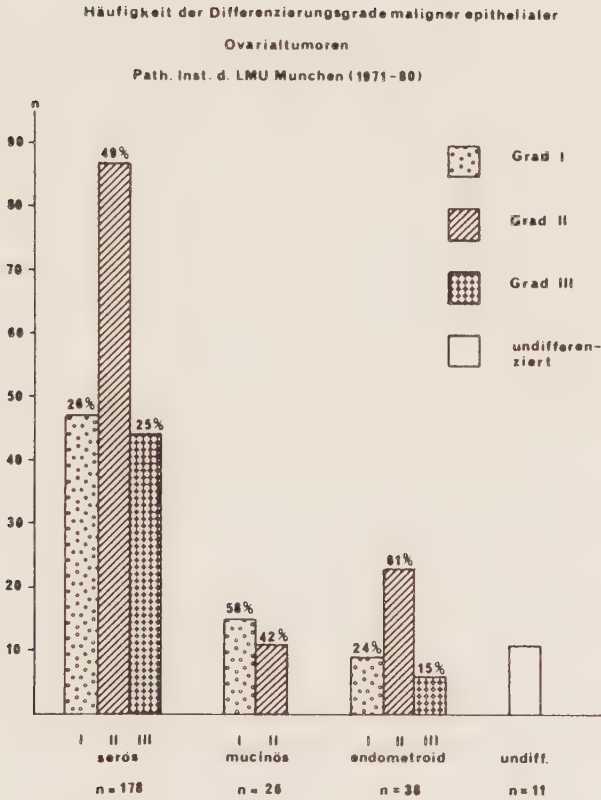


Tab. 7 Verteilung der histologischen Differenzierungs-
grade der malignen epithelialen Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München (1971-80)

	serös		mucinös		endometroid	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Grad I	47	26	15	58	9	24
Grad II	87	49	11	42	23	61
Grad III	44	25	-	-	6	15

Gesamt	178	100	26	100	38	100

Abb. 10



5.5. Alter der Tumorpatientinnen

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen mit Ovarialtumoren zusammen liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Abb. 11 und Tab. 8 zeigen das Durchschnittsalter der Tumorträgerinnen mit Angabe der Standardabweichung.

Das niedrigste Durchschnittsalter wurde bei den Keimzelltumoren beobachtet:

die Dysgerminompatientinnen waren durchschnittlich 27 Jahre und die Patientinnen mit Dermoidcysten 34 Jahre alt.

Das höchste Durchschnittsalter hatten die Patientinnen mit malignen Granulosazelltumoren (62 Jahre) und mit endometroiden Adenocarcinomen (61 Jahre).

In der epithelialen Gruppe lagen die serösen Borderline Tumoren mit 54 Jahren jeweils zwischen den benignen (51 Jahre) und den malignen Tumoren (59 Jahre). Ein ähnliches Bild zeigten die mucinösen Tumoren mit ähnlicher Altersverteilung.

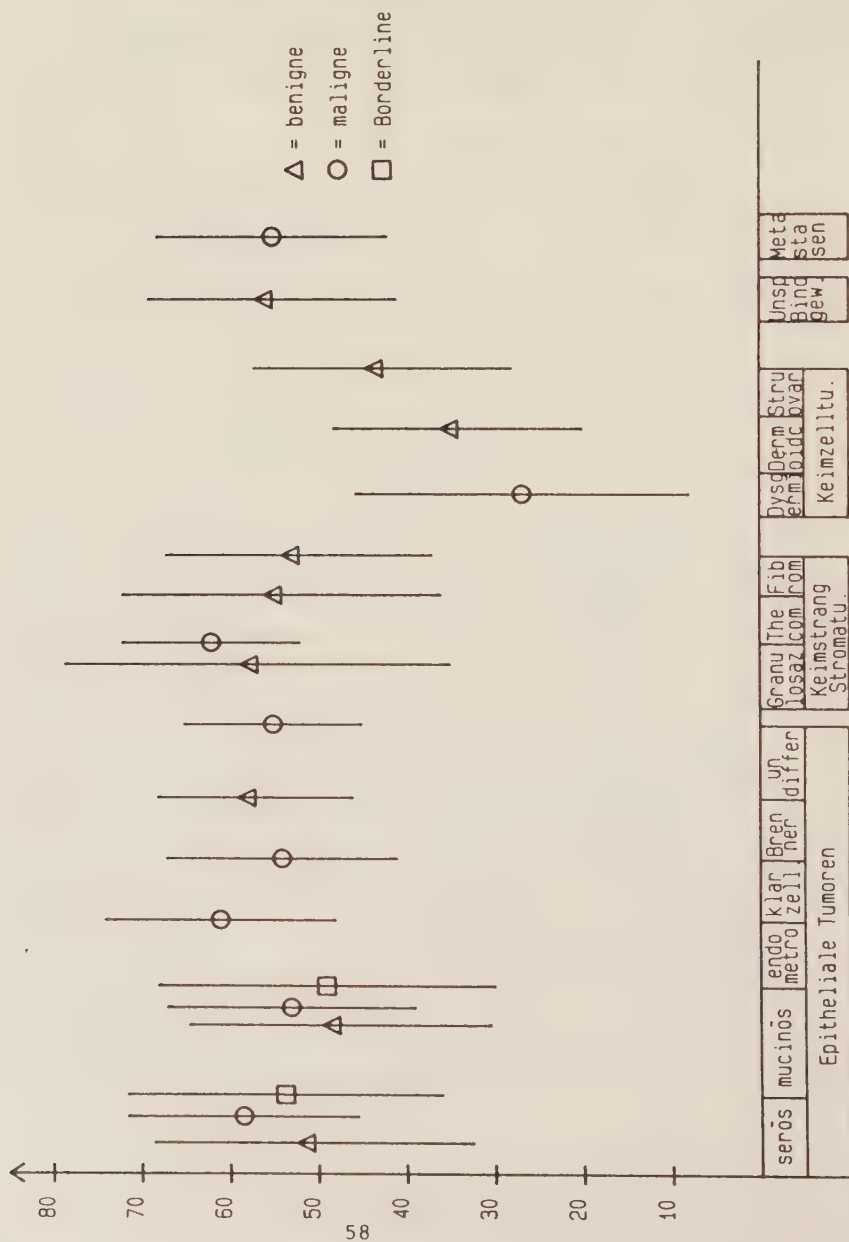
Bei den endometroiden Tumoren konnte das Alter der benignen und Borderline Tumoren nicht errechnet werden, da die Fallzahlen ($n=1$ bzw. $n=2$) für eine statistische Auswertung zu gering waren. Die Patientinnen mit Metastasen im Ovar waren im Durchschnitt 55 Jahre alt.

Das Auftreten von Ovarialtumoren konnte in jedem Alter beobachtet werden (Abb. 12 und Tab. 9). So war die jüngste Patientin 1 Jahr (mit einer Dermoidcyste) und die älteste Patientin 88 Jahre alt (mit einem serösen Cystadenocarcinom). Auch ein juveniler Granulosazelltumor konnte bereits bei einem Kleinkind von 2 Jahren beobachtet werden.

Fast alle histologischen Typen epithelialer Tumoren konnten bereits im jugendlichen Alter beobachtet werden mit Ausnahme des Brenner Tumors (jüngste Patientin 41 Jahre) und des undifferenzierten Carcinoms (jüngste Patientin 36 Jahre). Die jüngste Patientin mit Metastasen im Ovar war 32 Jahre alt.

Abb. 11: Altersverteilung der Ovarialtumoren (mit Angabe der Standardabweichung)

Path.Inst.d.LMU München 1971-80



Tab.8 Altersverteilung der Ovarialtumoren
 Path.Inst.d.LMU München (1971-80)
 (mit Angabe der Standardabweichung)

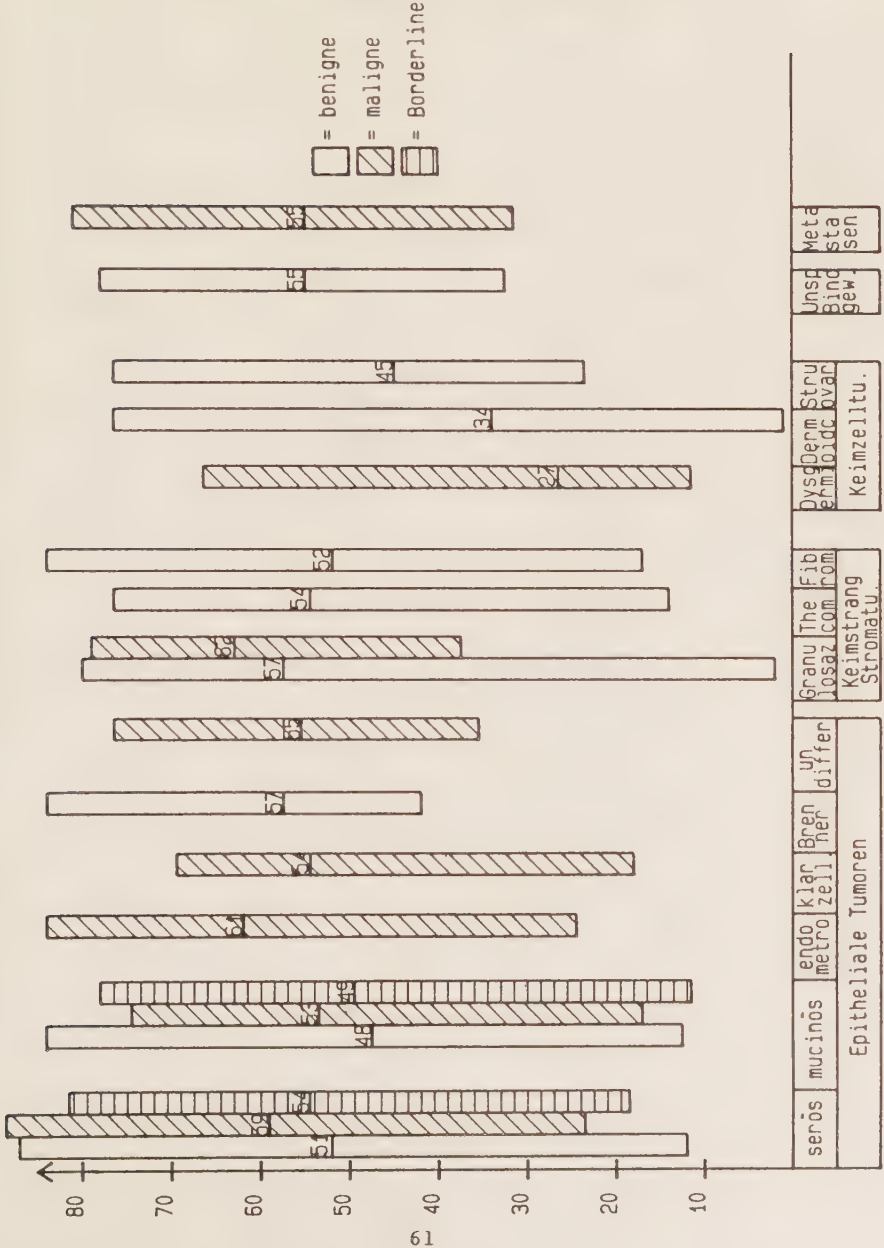
Tumortyp		Alter	SD
Epitheliale Tu.	serös		
	benigne	51	18,0
	maligne	59	12,9
	Borderline	54	17,7
	mucinös		
	benigne	48	17,3
	maligne	53	14,3
	Borderline	49	19,2
	endometroid		
	benigne	- *	-
	maligne	61	13,3
	Borderline	-	-
	klarzellig		
	benigne	-	-
	maligne	54	13,2
Brenner	benigne	57	11,6
	maligne	-	-
	Undifferenziert	55	9,8

Tumortyp		Alter	SD
	Granulosazelltu.		
Keimstrang	benigne	57	22,1
Stromatu.	maligne	62	10,6
	Thecom	54	17,8
	Fibrom	52	15,3
	Androblastom	- *	-
	Dysgerminom	27	19,0
	End.Sinustu.	-	-
Keimzelltu.	Embryon.Ca.	-	-
	Dermoidcyste		
	benigne	34	14,4
	maligne	-	-
Unspez. Bindegewebstu.		55	14,4
Metastasen		55	13,0

* = nur Fälle n ; 7 sind aufgeführt

Abb. 12: Altersverteilung der Ovarialtumoren (mit Angabe von Minimum/ Maximum)

Path.Inst.d.LMU München 1971-80



Tab.9 Altersverteilung der Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München (1971-80)

Tumortyp		Alter	Mini/Maxi.
Epitheliale Tu.	serös		
	benigne	51	12/87
	maligne	59	23/88
	Borderline	54	18/82
	mucinös		
	benigne	48	12/84
	maligne	53	16/75
	Borderline	49	11/78
	endometroid		
	benigne	- *	-
	maligne	61	24/84
	Borderline	-	-
	klarzellig		
	benigne	-	-
	maligne	54	17/70
	Brenner		
	benigne	57	41/82
	maligne	-	-
	Undifferenziert	55	36/77

Tumortyp		Alter	Mini/Maxi.
	Granulosazelltu.		
	benigne	57	2/80
Keimstrang	maligne	62	38/79
Stromatu.	Thecom	54	13/78
	Fibrom	52	17/84
	Androblastom	- *	-
	Dysgerminom	27	11/67
Keimzelltu.	End.Sinustu.	-	-
	Embryon.Ca.	-	-
	Dermoidcyste		
	benigne	34	1/78
	maligne	-	-
Unspez. Bindegewebstu.		55	33/76
Metastasen		55	32/81

* = nur Fälle n ; 7 sind aufgeführt

5.6. Bilaterales Auftreten der epithelialen Ovarialtumoren

Die malignen epithelialen Tumoren waren weitaus häufiger bilateral als die benignen und die Borderline Tumoren (Tab.10).

Daneben war ein doppelseitiges Auftreten bei den serösen Tumoren auffallend häufiger als bei den mucinösen und endometroiden Tumoren:

1/4 der benignen, 1/3 der Borderline Tumoren und knapp die Hälfte der malignen serösen Tumoren trat doppelseitig auf.

In der mucinösen Gruppe konnten 21% der malignen Tumoren mit doppelseitigem Auftreten beobachtet werden. Von den benignen bzw. Borderline Tumoren waren nur 4% bzw. 6% bilateral.

31% der malignen endometroiden Tumoren traten doppelseitig auf.

Die Berechnung der Prozentzahlen wurde auf die Gesamtzahl der Tumoren bezogen, bei denen eine Angabe über die Seitenverteilung erfolgt war.

Von den insgesamt 21 Brenner Tumoren war nur bei 14 Fällen eine Angabe über die Seitenverteilung gemacht worden. Davon trat von den 13 benignen Brenner Tumoren kein einziger doppelseitig auf, im Gegensatz zu dem einzigen malignen Brenner Tumor, der in beiden Ovarien festgestellt wurde.

Tab.10 Doppelseitiges Auftreten der epithelialen
Ovarialtumoren
Path.Inst.d.LMU München (1971-80)

	serös			mucinös			endometroid		
	Gesamt	Anzahl	%	Gesamt	Anzahl	%	Gesamt	Anzahl	%
	zahl doppel			zahl doppel			zahl doppel		
	seitig			seitig			seitig		
Benigne	195	50	26	128	5	4	-	-	-
Borderline	53	17	32	16	1	6	1	1	-
Maligne	130	56	43	19	4	21	29	9	31

5.7. Follow up bei den Borderline Tumoren

Bei allen Tumoren der Borderline Gruppe wurde versucht eine Verlaufskontrolle durchzuführen. Es wurde ein Fragebogen ausgearbeitet (vgl. 4.2.6.), der an die behandelnden Ärzte verschickt wurde.

Von den insgesamt 102 abgeschickten Fragebögen kamen 87 beantwortet zurück. Bei 44 Fällen wurde der weitere Verlauf als unbekannt angegeben, da entweder das Krankenblatt nicht mehr auffindbar war oder die Patientin zu keiner weiteren Nachuntersuchung erschienen war.

Von den übrigen 43 Patientinnen waren bei Abschluß der Studie 23 gesund und zeigten keinen Hinweis für ein Tumorrezidiv oder eine Metastasierung:

Alter der Patientin zum Zeitpunkt der Tumorexzision	Jahr der Tumorexzision	Rezidivfreies Intervall in Jahren
27	1972	11
56	1973	10
59	1974	9
74	1974	9
56	1975	8
35	1975	8
25	1975	8
53	1976	7
31	1976	7
50	1976	7
22	1976	7
34	1977	7
64	1977	7
62	1978	6
30	1978	6
49	1978	5
46	1979	4
62	1980	4
57	1979	4
18	1980	3
44	1980	3
71	1980	3
62	1980	3

Bei 16 Patientinnen ist der Verlauf nur über einen bestimmten Zeitraum bekannt. Auch hier traten in keinem der Fälle ein Rezidiv oder Metastasen auf:

Alter	Zeitpunkt der Tumorexcision	Letzte Untersuchung	Rezidivfreies Intervall (Jahre)
50 1)	1/1972	8/1978	6
51 2)	9/1975	6/1981	6
50	2/1971	-/1976	5
68	12/1977	11/1981	4
50	10/1976	7/1981	4
64	3/1978	9/1981	3
37 3)	1/1971	-/1974	3
61	3/1974	1/1977	3
60 4)	11/1980	11/1982	2
56	2/1978	9/1980	2
20	12/1974	1/1976	1
70	12/1979	-/1980	1
62	11/1974	11/1975	1
66	2/1978	9/1978	7 Monate
64 5)	4/1980	9/1980	5 Monate
81	5/1979	7/1979	2 Monate

- 1) Nachbestrahlung (4600 RAD), dann cytostatische Nachbehandlung
- 2) Komb.Rad/Gammatron-Bestrahlung
- 3) " " "
- 4) Bestrahlung des Beckens
- 5) 1980 wurde Rectum Malignom festgestellt
- 6) Bestrahlung (ohne nähere Angaben)

In einem Fall traten Metastasen auf:

Alter	Jahr der Tumorexcision	Erstmaliges Auftreten von Metastasen
23	8/1971	8/1974 Netz-u. Lebermetastasen

Weiteres über diesen Fall war aus den Angaben nicht zu entnehmen.

3 Patientinnen sind mittlerweile verstorben, wobei im ersten Fall (68-jährige Patientin) die letzte Nachuntersuchung 6 Monate nach der Tumorexcision erfolgt. Todesjahr und -ursache sind nicht bekannt.

Im zweiten Fall verstarb die Patientin p.O. 10.Tag an Nierenversagen und cardio-respiratorischer Insuffizienz. Es wurde intraoperativ zusätzlich ein Colon-Carcinom festgestellt. Die Patientin war 79 Jahre alt. Die Tumorexcision erfolgte im Oktober 1980. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt.

Eine zum Zeitpunkt der Tumorexcision 73-jährige Patientin (OP 2/1978) verstarb im März 1982, die Todesursache ist nicht bekannt.

6. Diskussion

Eine auffällige Diskrepanz ergibt sich in der Zusammensetzung der Serien nach histologischen Typen der malignen epithelialen Ovarialtumoren (2) (Tab.11). Für die serösen Tumoren schwanken die Prozentsätze zwischen 30 und 70. Hier ist zu beobachten, daß die Publikationen mit einem niederen Anteil an serösen Tumoren einen hohen Anteil an undifferenzierten Carcinomen aufweisen und umgekehrt.

In unserer Studie betrug der Anteil an serösen Carcinomen 64, wobei die undifferenzierten Carcinome mit 4% den niedrigsten Wert im Vergleich zu den übrigen Studien aufwies.

Der Anteil der mucinösen Tumoren schwankte zwischen 5 und 21, wobei unser Wert mit 10 etwa dem Mittelwert entsprach.

Große Differenzen konnten auch bei den endometroiden Carcinomen festgestellt werden, deren Werte zwischen 2% und 22% lagen.

Dies weist auf das große Problem der histologischen Diagnostik dieser Tumorgruppe hin. Erst vor wenigen Jahren wurde das endometroide Carcinom von der FIGO als eigener Typ aufgenommen und fehlt daher in älteren Publikationen (2).

Die größte Übereinstimmung fand sich bei den klarzelligen Tumoren, deren Schwankungsbreite zwischen 0% und 6% lag.

Tab. 11 Prozentualer Anteil der verschiedenen histologischen Typen maligner epithelialer Ovarialtumoren

Prozentualer Anteil der verschiedenen histolog. Typen maligner epithelialer Ovarialtumoren

Ort/Klinik	serös	mucinös	endometr.	klorzell.	undiff.
New York (1968)	46	14	22	6	12
Oslo (1971)	35	21	22	6	16
I. UFK Wien (1975)	31	5	2	5	57
Mayo Cl. Rochester (1975)	68	21	5	0	8
II. UFK Wien (1968-77)	70	12	5	4	9
Anderson Hospital Texas (1979)	71	11	8	2	8
Path. Inst. München (1971-80)	64	10	16	6	4

Aus der auffälligen Diskrepanz in der internationalen Literatur kann geschlossen werden, daß offensichtlich in manchen Studien nur höher differenzierte Tumoren den serösen, mucinösen oder endometroiden zugeordnet wurden, wohingegen die weniger differenzierten zu den undifferenzierten Carcinomen gezählt wurden.

In unserer Studie wurden nur Tumoren mit überwiegend soliden, undifferenzierten Anteilen oder deren adenomatöse Strukturen wegen fehlender Charakteristika keiner speziellen Gruppe zugeordnet werden konnten, zu den undifferenzierten Carcinomen gerechnet.

Die Graduierung der Ovarialcarcinome erfolgt nicht nach einheitlichen Richtlinien etwa wie die Stadieneinteilung und die histologische Klassifikation. In unserer Studie erfolgte die Einteilung der Differenzierungsgrade von I - III, wobei die hochdifferenzierten Carcinome dem Grad I und die wenig differenzierten dem Grad III zugeordnet wurden (Abb.1). In unserem Material wurden 29% dem Grad I und 50% dem Grad II zugeordnet, während die Prozentsätze am M.D.Anderson Hospital bei 9% bzw. 60% lagen. Eine größere Übereinstimmung zeigten unsere Ergebnisse mit denen der II.UFK Wien, deren Zahlen bei 44% Grad I und 35% Grad II lagen (Tab.12). Daraus ist die große Streubreite dieses Parameters ersichtlich.

Tab. 12: Prozentualer Anteil der histologischen
Differenzierungsgrade I - III

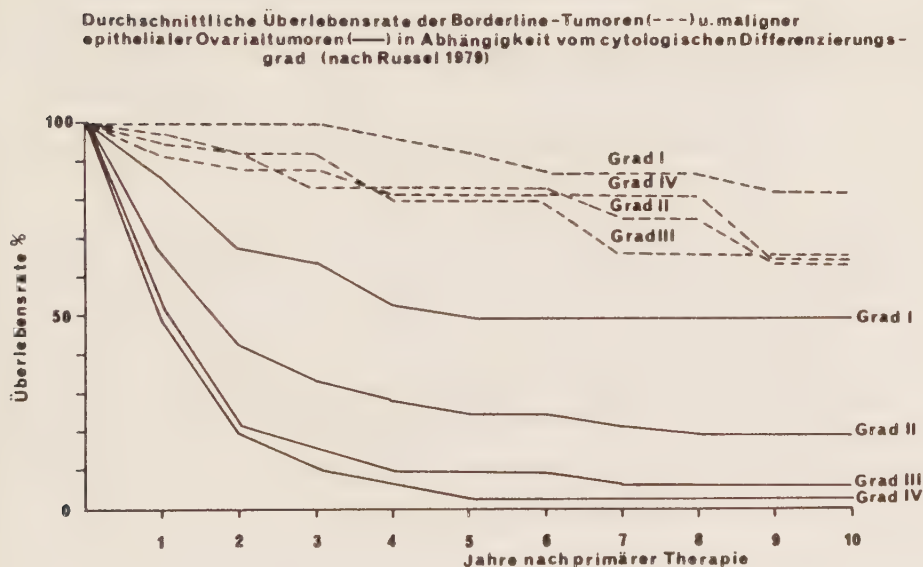
Klinik	I	II	III	Lit.
M.D.Anderson Hosp. (1979)	9	60	31	2
II.UFK Wien (1968-77)	44	35	21	2
Path.Institut München (1971-80)	29	50	21	

Zu erwähnen wäre hier nochmals die Bedeutung der Abgrenzung der invasiven Carcinome von den Tumoren mit niedrigem Malignitätspotential (Borderline Tumoren). Wie schon oben angeführt, können bei diesen Borderline Tumoren alle Grade der Epithelatybie auftreten. Allein das fehlende invasive Wachstum deutet darauf hin, daß diese Tumoren nur eine geringe maligne Potenz besitzen. Im Gegensatz zu den invasiven Carcinomen findet sich bei der Unterteilung der Borderline Tumoren in 4 Malignitätsgrade kein Unterschied im biologischen Verhalten untereinander (25). Nach Katzenstein (15) gibt es kein Malignitätskriterium, das mit dem biologischen Verhalten korreliert. Dagegen ist der prognostische Wert einer Graduierung invasiver Carcinome unbestritten, wie andere Studien beschreiben (2,22,25).

Eine bedeutende Abhängigkeit jedoch der Prognose wird auch vom cytologischen Differenzierungsgrad zum Zeitpunkt der Diagnose beschrieben (25). Dies wird in Abb. 13 deutlich.

So schwanken die Angaben über die 5-Jahres-Überlebensrate zwischen 50% und 85% für cytologische Grad I-Tumoren, zwischen 16% und 48% für Grad II-Tumoren, zwischen 2% und 20% für Grad III-Tumoren und zwischen 0 und 5% für Grad IV-Tumoren (2).

Abb. 13



Auch das Alter der Patientinnen spielt eine Rolle für die Diagnose. In den Studien von Day et al.(7) wurde eine Korrelation von fortgeschrittenen Stadien und höheren Altersgruppen festgestellt. Patientinnen mit höherem Alter haben eine schlechtere Prognose.

Wie Abb. 14 zeigt, lag das Durchschnittsalter der Patientinnen unserer Studie höher als das anderer Serien. Lediglich bei den undifferenzierten Carcinomen errechneten wir ein Durchschnittsalter von 55, das somit um 7 Jahre niedriger lag als das der Patientinnen in der Studie von Russel.

Abb. 14

Altersverteilung epithelialer Ovarialtumoren
(Durchschnittsalter mit Standardabweichung)

Path. Inst. d. LMU München (1971-80)

	serös	mucinös	endom.	klarz.	Brenner	undiff.
Benigne	51,1 ± 18,0 (44,7)	48,3 ± 17,3 (43,6)	-	-	57,6 ± 11,6 (51,7)	-
Borderl.	54,7 ± 17,7 (47,8)	49,7 ± 19,2 (48,5)	-	-	-	-
maligne	59,5 ± 12,9 (55,7)	53,6 ± 14,3 (52,4)	61,3 ± 13,3 (55,6)	54,9 ± 13,2 (52,9)	-	55,0 ± 9,8 (62,1)

(Zahlen in Klammern: Vergleichszahlen von Russel 1979)

Bei unserer Verlaufsuntersuchung der Borderline Tumoren waren 43 der insgesamt 102 Fälle verwertbar. Die übrigen 59 wurden z.T. nicht beantwortet oder der weitere Verlauf wurde als unbekannt angegeben. In nur einem einzigen Fall, einer 23-jährigen Patientin, traten 3 Jahre nach der Tumorexcision nachweislich Netz-und Lebermetastasen auf (somit Übergang in invasives Carcinom).

Übrig blieben 39 Fälle , die verwertbar waren. Bei 19 konnte beobachtet werden, daß diese 5 Jahre und länger rezidivfrei waren. In den verbleibenden 20 Fällen kann keine aussagekräftige Feststellung getroffen werden, da die letzte Nachuntersuchung zu weit zurücklag und somit kein aktuelles Untersuchungsergebnis vorlag oder die Entfernung des Primärtumors erst weniger als 5 Jahre vor Abschluß der Studie vorgenommen wurde.

Das Ergebnis unserer Verlaufsuntersuchung deutet also ebenfalls auf die gute Prognose d.h. die geringe maligne Potenz der Borderline Tumoren hin.

7. Zusammenfassung

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es, die histologischen Befunde von über 1500 Ovarialtumoren im Zeitraum von 1971-80 retrospektiv zu analysieren, die Häufigkeit und Altersverteilung der verschiedenen Tumortypen festzustellen und die klinische Wertigkeit der sogenannten Borderline Tumoren aufzuzeigen.

Es ergaben sich dabei folgende wesentliche Ergebnisse:

Die häufigste Tumorgruppe stellten mit 60% die epithelialen Tumoren dar (Abb.4). Knapp ein Drittel (28%) aller Tumoren war maligne, zwei Drittel (65%) benigne und 7% wurden der Gruppe der Borderline Tumoren zugeordnet.

Insgesamt wurden keine absoluten oder relativen Häufigkeitsschwankungen bzw. Zunahme einzelner Tumorgruppen in den verschiedenen Jahren festgestellt.

Das Durchschnittsalter der Carcinompatientinnen lag zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr. Das niedrigste Durchschnittsalter fand sich bei den Patientinnen mit benignen Tumoren, das Durchschnittsalter bei den Borderline Tumoren lag etwas höher, am höchsten wurde das Durchschnittsalter bei den Patientinnen mit malignen Tumoren gefunden.

Die malignen epithelialen Tumoren traten weitaus häufiger doppelseitig auf als die benignen und die Borderline Tumoren (Tab.10). Es bleibt fraglich, ob ein Teil der doppelseitig aufgetretenen Fälle durch Metastasierung eines ursprünglich einseitigen Primärtumors auftrat.

Neben der Tumorgroße und der klinischen Stadieneinteilung kommt dem Grading - der Bestimmung des Malignitätsgrades - epithelialer Tumoren eine wesentliche Bedeutung zu. Histologisch sowie cytologisch hochdifferenzierte Tumoren eines fortgeschrittenen Stadiums haben eine bessere Prognose als undifferenzierte Carcinome in einem günstigeren Stadium.

Der Malignitätsgrad der Keimzelltumoren wird in erster Linie durch den histologischen Typ festgelegt.

Besondere Berücksichtigung fanden in unserer Studie die sogenannten Borderline Tumoren, die weder eindeutig zu den benignen noch zu den malignen Tumoren gerechnet werden können. Biologisches Verhalten und histomorphologische Parameter rechtfertigen die eigenständige Tumorgruppe. Entscheidend ist immer die fehlende destruktive Stromainvasion im Gegensatz zu den eindeutig invasiven Carcinomen. Auch die Verlaufsstudie der vorliegenden Arbeit bestätigt die gute Prognose dieser Tumoren. Zum anderen geht die Tendenz in den letzten Jahren dahin, daß die Borderline Tumoren eher als Grad 0 bzw. hochdifferenzierte, nieder maligne Carcinome aufgefaßt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aure J.C., Hoeg K.:
Clinical and histologic studies of ovarian carcinoma.
Obstet. Gynecol. 37:1-9, 1971
2. Breitenecker G., Bartl W.:
Die prognostische Bedeutung morphologischer Parameter bei malignen epithelialen Ovarialtumoren.
Der Pathologe, Band 4, Heft 1: 29-40, 1983
3. Broders A.C.:
Carcinoma: Grading and practical application.
Arch.Pathol. 2: 376-381, 1926
4. Chenevart Ph.:
Cystadénomes séreux et muqueux de l'ovaire à la limite de la malignité.
Schweizer med. Wochenschrift 110, 531-539, 1980
5. Colgan T.J., Norris H.J.:
Ovarian epithelial tumors of low malignant potential:
A review.
Int.J.Gyn.Path., 1: 367-382, 1983
6. Czernobilsky B., Silverman, B.B., Mikuta J.J.:
Endometroid carcinoma of the ovary:
A clinicopathologic study of 75 cases
Cancer, Nov. 1970, vol 26, 1141-1152
7. Day ThG, Gallager Hst, Rutledge FN:
Epithelial carcinoma of the ovary:
The prognostic importance of histologic grade.
Natl. Cancer Inst.Monogr. 42:15-18, 1975

8. Dyson J.L., Beilby JOW, Steele S.J.:
Factors influencing survival in carcinoma of the ovary.
Br. J. Cancer 25:237-249, 1971
9. Fox H., Agrawal K., Langley F.A.:
A clinicopathologic study of 92 cases of granulosa cell tumor
of the ovary with special reference to the factors
influencing prognosis.
Cancer Vol. 35: 231-241, 1975
10. Fu Yao S., Stock R.J., Reagan J.W., Storaasli J.P.
Wentz W.Budd:
Significance of squamous components in endometroid carcinoma
of the ovary.
Cancer 44:614-621, 1979
11. Hallgrimsson J., and Scully R.E.:
Borderline and malignant Brenner tumours of the ovary.
Acta path.microbiol.scand.Section A.,
80 suppl.233: 56-66, 1972
12. Hart, W.R.:
Ovarian epithelial tumors of Borderline malignancy
(carcinomas of low malignant potential).
Human Pathology, Vol.8, No.5: 541-549, 1977
13. Hart, W.R., Norris H.J.:
Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary.
Histologic criteria and clinical behavior.
Cancer 31: 1031-1045, 1973
14. Kao G.F., Norris H.J.G.:
Benign and low grade variants of mixed mesodermal tumor
(adenosarcom) of the ovary and adnexal region.
Cancer 42: 1314-1324, 1978

15. Katzenstein Anna-Luise A.:
Proliferative serous tumors of the ovary.
The American Journal of Surgical Pathology, Vol.2, No.4, 1978
16. Kaufmann M., Heberling D., Hoeffken H., Märkel S.:
Therapie beim metastasierenden Ovarialkarzinom - Überlebens-
rate in Abhängigkeit vom histologischen und cytologischen
Grading als prognostische Faktoren.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 43: 15-17, 1983
17. Kepp R. und Staemmler H.-J.:
Lehrbuch der Gynäkologie.
Georg Thieme Verlag, 12.Auflage
18. Nikrui Najmosama, M.D.:
Survey of clinical behavior of patients with Borderline
epithelial tumors of the ovary.
Gynecologic oncology 12, 107-119 (1981)
19. Noltenius H.:
Systematik der Onkologie.
Band 2, Verlag Urban und Schwarzenberg
20. Norris H.J.:
The identifikation and prognosis of Borderline epithelial
tumors.
In: Ovarialtumoren, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg
New York
Ed: G. Dallenbach-Hellweg: 167-180, 1982
21. Novak E.R., Woodruff J.D.:
Gynecologic and obstretic pathology.
6th Edition. Saunders Philadelphia London, 1967

22. Ozols R.F.:
Histologic grade in advanced ovarian cancer.
Cancer treatment reports Vol.63, No.2, 63:255-263, 1979
23. Remberger K.:
Path. Anatomie der Ovarialcarcinome und die Kriterien der Malignität.
Path.Institut der Univ. München, 1986
24. Roth L.M., Sternberg W.H.:
Proliferating Brenner tumors.
Cancer 27: 687-693
25. Russell P.:
The pathological assessment of ovarian neoplasms.II:
The proliferating "epithelial" tumors.
Pathology 11: 251-282, 1979
26. Scully E.:
Tumors of the ovary and maldeveloped gonads.
Second series fascicle 16
Armed forces institute of pathology
27. Scully E.:
Problems in the differential diagnosis of common epithelial carcinomas of the ovary.
In: Ovarialtumoren Ed:G.Dallenbach-Hellweg
Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York:137-144, 1982
28. Serov, S.F., Scully R.E., and Sobin ,:
H. international histological classification of tumors, No.9,
Histological typing of ovarian tumors.
Geneva. World health organisation, 1973

29. Stegner von H.E.:

Gynäkologie und Geburtshilfe, Enke Verlag 2.Auflage
Stuttgart 1981

30. Talerman A.:

Germ cell tumors of the ovary.

In: Ovarialtumoren. Ed:G.Dallenbach.Hellweg.

Springer Verlag Berlin Heidelberg New York:47-82, 1982

LEBENS LAUF

Name: Iniga Irmelin Brandmaier, geb. Nordt

Geburtstag: 5.1.53

Geburtsort: Deggendorf

Familienstand: verheiratet seit 1981 - 2 Kinder

Schulbildung:

1959-1963 4 Jahre Volksschule Landshut

1963-1972 9 Jahre Hans-Carossa-Gymnasium in Landshut

1972-1973 1-jährige Ausbildung zur staatlich geprüften
Krankenpflegehelferin der Stadt München

1973-1977 Studium der französischen Sprache am Sprachen-
und Dolmetscherinstitut München (Abschluß
Wirtschaftskorrespondent)

1978-1985 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
-Maximilians-Universität München. Abschluss
und Approbation im Mai 1985

1985-1987 Freiberufliche Außengutachtertätigkeit im
Bereich der Sozialmedizin

